

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-505419

(P2003-505419A)

(43) 公表日 平成15年2月12日 (2003. 2. 12)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 9/08		A 6 1 K 9/08	4 C 0 7 6
31/4523		31/4523	4 C 0 8 6
47/10		47/10	
47/18		47/18	
A 6 1 P 27/14		A 6 1 P 27/14	
		審査請求 有	予備審査請求 有 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2001-511933(P2001-511933)
(86) (22) 出願日 平成12年7月21日 (2000. 7. 21)
(85) 翻訳文提出日 平成14年1月17日 (2002. 1. 17)
(86) 国際出願番号 P C T / E P 0 0 / 0 7 0 3 0
(87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 0 7 0 4 9
(87) 国際公開日 平成13年2月1日 (2001. 2. 1)
(31) 優先権主張番号 9 9 1 1 4 5 0 8 . 7
(32) 優先日 平成11年7月23日 (1999. 7. 23)
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (E P)

(71) 出願人 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、4056 パーゼル、リヒトシュト
ラーセ 35
(72) 発明者 マルツィア・ヨハンナ・アダム
スイス、ツェーハー-6038ギジコン、ミュ
ーレホーフシュトラーセ7アー番
(72) 発明者 アンドレア・フェッツ
スイス、ツェーハー-8260ヴェッツィコ
ン、リングシュトラーセ9番
(72) 発明者 ギュエルギー・ラヨス・キス
スイス、ツェーハー-8273トリボルティン
ゲン、ケパーリシュトラーセ21番
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ケトチフェンを含む眼用組成物

(57) 【要約】

本発明は、薬学的活性成分としてケトチフェンを含む眼用組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 0.01から0.04%濃度のケトチフェン塩、組成物の総張性が210から290ミリオスモルの範囲を有するような量の非イオン性張性剤、所望により保存剤、pHを弱酸性にする酸または塩基、および水を含む、眼用組成物。

【請求項2】 ケトチフェン塩がフマル酸ケトチフェンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 ケトチフェン塩の濃度が0.03から0.04%、好ましくは0.025%である、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】 非イオン性張性剤がグリセロールである、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】 非イオン性張性剤が1.5から2.5%の量のグリセロールである、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】 保存剤が塩化ベンザルコニウムである、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】 保存剤が存在しない、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】 0.03から0.04%の濃度のフマル酸ケトチフェン、2から2.5%の濃度のグリセロール、所望により0.005から0.02%の量の塩化ベンザルコニウム、水酸化ナトリウムおよび水を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

フマル酸ケトチフェン	0.25mg(0.025%)
塩化ベンザルコニウム	0.10mg(0.010%)
グリセロール100%	21.25mg(2.125%)
1N水酸化ナトリウム	約0.75mg(～0.075%)
注射用水	1.0mlまで

を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項10】

フマル酸ケトチフェン	0.25mg(0.025%)
------------	----------------

(3)

特表2003-505419

グリセロール100%

21.25mg(2.125%)

1N水酸化ナトリウム

約0.75mg(~0.075%)

注射用水

1.0mlまで

を含む、請求項1に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

本発明はケトチフェンを薬学的活性剤として含む、眼用医薬組成物に関する。

【0002】

フマル酸ケトチフェンを含む眼用組成物は既知であり、既に市場に出ている。本発明の組成物は、薬学的活性剤の含量が実質的に低い点で既知の組成物と比較して優れている。結果として、該組成物は高い効果と優れた耐容性を兼ね備える。本明細書に記載の組成物の更なる驚くべき利点は、該組成物が薬学的活性剤、または組成物中の他の成分の明らかな分解なしに滅菌できるという事実に見られる。

【0003】

本発明の組成物は、0.01から0.04%濃度のケトチフェン塩、組成物の総張性が210から290ミリオスモルの範囲を有するような量の非イオン性張性剤、所望により保存剤、pHを弱酸性にする酸または塩基、および水を含む。

【0004】

ケトチフェン塩は好ましくはフマル酸ケトチフェンである。ケトチフェン塩の濃度は好ましくは0.03から0.04%、より更に好ましくは0.025%である。非イオン性張性剤は好ましくはグリセロールである。非イオン性張性剤は好ましくは組成物の総張性が230から260ミリオスモル、より好ましくは235から255ミリオスモルの範囲を有するような量で存在する。グリセロールを使用する場合、グリセロールの濃度は好ましくは1.5から2.5%の範囲である。保存剤は複数回投与ユニットに存在するが、慣用的に1回投与ユニットには存在しない。保存剤が存在する場合、好ましい保存剤は塩化ベンザルコニウムである。典型的に、保存剤の量は0.005から0.02%、より好ましくは0.01%である。酸または塩基は、0.05から0.1%のような少量を、pHの調節に使用し、好ましくは1N水酸化ナトリウム、例えばこのような溶液の0.075%の少量の使用である。組成物のpHの調節は、安定性および耐容性のために弱酸性に調節し、該弱酸性のpHは、好ましくは4.4から5.8のpH、より好ましくは5から5.5のpH、およびもっとも好ましくは5.3のpHを意味すると

理解される。組成物中に存在する水は典型的に注射用水である。

【0005】

本発明の好ましい組成物は、0.03から0.04%の濃度のフマル酸ケトチフェン、2から2.5%の濃度のグリセロール、所望により0.005から0.02%の量の塩化ベンザルコニウム、水酸化ナトリウムおよび水を含む。より更に好ましい組成物は、0.025%の濃度のフマル酸ケトチフェン、2.125%の濃度のグリセロール、所望により0.01%の量の塩化ベンザルコニウム、水酸化ナトリウムおよび水を含む。

【0006】

本発明の眼用組成物は、保存複数回投与単位としてであれ、または非保存1回投与単位であれ、点眼剤として有用である。該点眼は、アレルギー性結膜炎による眼のかゆみの処置および一次的予防に使用でき、季節性アレルギー性結膜炎の徴候および症状の処置および予防に使用できるため、高い治療的価値を有する。

【0007】

薬学的活性成分であるフマル酸ケトチフェンの低濃度にもかかわらず、推奨される適用量は既知のフマル酸ケトチフェン製剤よりも低い。したがって、本発明の組成物の1滴は、先行技術組成物の一日当たり4回1滴から2滴と対照的に有利に1日2回適用すべきである。実際、本発明の組成物が全体的に非常に低いレベルの薬学的活性成分、特にフマル酸ケトチフェンを適用できるという事実は、本発明の内容の驚くべき発見の一つである。更なる発見は、例えばエデト酸ナトリウムのような安定化剤を省いてもよいことである。

【0008】

該眼用組成物は、当分野で既知のように成分を混合し、得られた混合物を包装することにより製造できる。組成物および一次包装の滅菌は、例えば、ガンマ照射、酸化エチレン処理、電子ビーム、オートクレーブまたは蒸気滅菌により行うことができる。

【0009】

実施例1：複数回ユニット：

フマル酸ケトチフェン	0.25mg(0.025%)
------------	----------------

(6)

特表2003-505419

塩化ベンザルコニウム	0.10mg(0.010%)
グリセロール100%	21.25mg(2.125%)
1N水酸化ナトリウム	約0.75mg(～0.075%)
注射用水	1.0mlまで

【0010】

実施例2：1回投与ユニット：

フマル酸ケトチフェン	0.25mg(0.025%)
グリセロール100%	21.25mg(2.125%)
1N水酸化ナトリウム	約0.75mg(～0.075%)
注射用水	1.0mlまで

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年7月9日(2001.7.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ケトチフェン塩、組成物の総張性が210から290ミリオスモルの範囲を有するような量の非イオン性張性剤、所望により保存剤、pHを弱酸性にする酸または塩基、および水を含む、眼用組成物であり、該組成物は安定化剤がなく、

(a)該保存剤が存在せず、該ケトチフェン塩が0.01から0.04重量%である、または

(b)該保存剤が存在し、該ケトチフェン塩が0.01から0.03重量%である、組成物。

【請求項2】 ケトチフェン塩がフマル酸ケトチフェンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 ケトチフェン塩の濃度が0.025%である、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】 非イオン性張性剤がグリセロールである、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】 非イオン性張性剤が1.5から2.5%の量のグリセロールである、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

フマル酸ケトチフェン	0.25mg(0.025%)
グリセロール100%	21.25mg(2.125%)
1N水酸化ナトリウム	約0.75mg(～0.075%)
注射用水	1.0mlまで

を含む、組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 00/07030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/08 A61K31/4535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 36055 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN VERWALTUN ;KIS GYDERGY LAJOS (CH); NOVARTIS A) 22 July 1999 (1999-07-22) page 4, line 14 - line 16 page 4, line 14 - line 16; example 3	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may in now doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z documents member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2001

Date of mailing of the international search report

19/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claim 3 does not meet the request of Art. 6 PCT because it is unclear: the concentration of the ketotifen salt of 0,025% is not included between 0,03% and 0,04%.

Therefore, for claim 3, the search has been carried out for compositions comprising 0,03% to 0,04% and 0,025% of ketotifen.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 00/07030

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9936055 A	22-07-1999	EP 0938896 A	01-09-1999
		AU 2616999 A	02-08-1999
		EP 1047406 A	02-11-2000

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB24 CC03 CC10 DD19R
DD30Z DD38D FF14 FF15
FF36 FF39 FF63
4C086 AA01 AA02 BC21 GA04 GA12
MA03 MA05 MA17 MA58 NA03
ZA33 ZB13